

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Am

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Off nlegungsschrift
⑩ DE 199 58 246 A 1

⑲ Aktenzeichen: 199 58 246.7
⑳ Anmeldetag: 3. 12. 1999
㉑ Offenlegungstag: 15. 6. 2000

⑤ Int. Cl. 7:
C 07 D 453/06
C 07 D 401/12
C 07 D 409/12
C 12 N 9/99
A 61 P 3/06

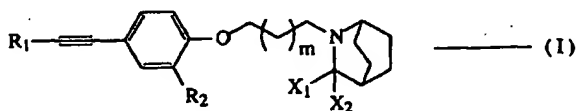
DE 199 58 246 A 1

③0 Unionspriorität:
346768/98 07. 12. 1998 JP
⑦1 Anmelder:
Kotobuki Pharmaceutical Co., LTD., Japan, JP
⑦4 Vertreter:
W. Kraus und Kollegen, 80539 München

⑦2 Erfinder:
Tomiyama, Tsuyoshi, Nagano, JP; Tomiyama,
Akira, Nagano, JP; Imamaki, Takeyuki, Nagano, JP;
Ueyama, Naoto, Ueda, Nagano, JP; Sonegawa,
Motoharu, Nagano, JP; Takeuchi, Satoru, Nagano,
JP

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 Isochinuclidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende therapeutische Mittel gegen Hypercholesterinämie
⑤7 Die Erfindung betrifft neue therapeutische Mittel aus Isochinuclidinderivaten, die durch die folgende Formel dargestellt werden



oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihre Hydrochloridsalze (worin R_1 Wasserstoff, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine 4-(Ethoxycarbonyl)phenylgruppe, eine 4-(Carboxy)phenylgruppe, eine 2-(Carboxy)thiophen-5-ylgruppe, eine Chinolin-5-ylgruppe, eine 4-(Chinolin-5-yl)phenylgruppe oder eine 4-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)phenylgruppe bedeutet, R_2 Wasserstoff oder eine Allylgruppe bedeutet, beide Substituenten X_1 und X_2 Wasserstoff bedeuten oder X_1 und X_2 eine Oxogruppe bilden können, m für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht). Diese Verbindungen besitzen ausgezeichnete inhibitorische Aktivitäten gegenüber Squalensynthese und sind als Behandlungsmittel für Hypercholesterinämie nützlich.

DE 199 58 246 A 1

Die Erfindung betrifft neue Isochinucidinderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ein Mittel zur Behandlung von Hypercholesterinämie, das diese Isochinucidine enthält.

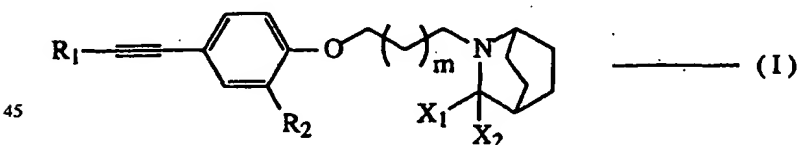
- 5 Seit kurzem nehmen hyperlipämische Patienten zu, da die Ernährung sich dem westlichen Stil anpassen und mehr Fleisch und überschüssiges Fett gegessen wird. Es wurde gezeigt, daß Atherosklerose eine komplexe, progressive und von vielen Faktoren abhängige Gefäßkrankheit ist, die durch Verengung und Verschluß von Arteriengefäßen induziert wird. Diese Krankheit geht mit Angina, Blutungen, Thrombose und zerebraler und myokardialer Infarktbildung einher. Die Hypercholesterinämie und die Hyperlipoproteinämie werden als Hauptrisikofaktoren beim Fortschreiten dieser
- 10 Krankheiten angesehen. Es wurde weiterhin gezeigt, daß eine Korrelation zwischen dem Cholesterin mit Lipoprotein niedriger Dichte (LDL-C) und dem Auftreten koronarer Herzkrankheiten besteht. Über 70% des Cholesterins im Körper leiten sich von der de-novo-Cholesterin-Biosynthese ab, deren Inhibierung derzeit die wirksamste klinische Maßnahme ist, um die Plasma-LDL-C-Gehalte zu verringern. Derzeit werden HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die die Transformation von Mevalonsäure aus 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym bei der Cholesterin-Biosynthese inhibieren, wie
- 15 Mevalostatin, für die Behandlung der Hypercholesterinämie verwendet, aber die HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren besitzen die Möglichkeit, daß diese Verbindungen ebenfalls die Biosynthese von Nichtsteroid-Produkten (Isoprenoid, Dolicol und Ubichinon usw.), die sich von dem Farnesylidiphosphat ableiten, inhibieren. Man hat deshalb gehofft, einen Inhibitor zu finden, der die Isoprenoidsynthese nicht unterdrückt, aber Squalen inhibiert (J. L. Goldstein, Nature, 343, 425 (1990), Chuen chan et al., J. Med. Chem., 39, 207 (1996)).

- 20 Kürzlich wurden Naturprodukte, die eine Inhibitoraktivität bei der Cholesterin-Biosynthese besitzen, von verschiedenen Gruppen gefunden (O. D. Hensen et al., Tetrahedron Lett., 34, 399 (1993), M. J. Dawson et al., J. Antibiot., 45, 639 (1992)). Es wurde gefunden, daß diese Naturprodukte die Squalensynthase (SQS), die die zweistufige Umwandlung von zwei Molekülen Farnesylidiphosphat (FPP) über Prä-squalendiphosphat zu Squalen katalysiert, das die erste biosynthetische Stufe, die zu Steroiden führt, ist, inhibieren. Daher werden Mittel, die dieses Enzym inhibieren, als wirksamere
- 25 Inhibitoren für die Cholesterin-Biosynthese angesehen, da die Biosynthese von nichtsteroiden Produkten nicht beeinträchtigt wird. Weiter wurden SQS-Inhibitoren des nichtnatürlichen Typs von verschiedenen Gruppen beschrieben (G. R. Brown et al., J. Med. Chem., 39, 2971 (1996), J. A. Brinkman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2491 (1996)). Aber diese natürlichen und nichtnatürlichen Produkte sind problematisch, da diesen die Stabilität oder eine orale Aktivität fehlt.

- 30 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Isochinucidinderivate, die SQS inhibieren, und ein Mittel zur Behandlung von Hypercholesterinämie und ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß sollen Verbindungen mit SQS-Inhibierungswirkung zur Verfügung gestellt werden sowie pharmazeutische Zubereitungen, die als antihypercholesterinämische Mittel nützlich sind. Erfindungsgemäß sollen weiterhin neue Isochinucidinderivate und ein Verfahren zur ihrer Herstellung zur Verfügung gestellt werden.

- 35 Die genannten Erfinder haben ausgedehnte Untersuchungen mit Verbindungen, die eine SQS-Inhibierung zeigen, durchgeführt und gefunden, daß unter den Isochinucidinderivaten Verbindungen sind, die SQS-Inhibierung zeigen. Dadurch wurde die vorliegende Erfindung gemacht.

- 40 Gegenstand der Erfindung sind neue Isochinucidinderivate der allgemeinen Formel (I) oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere Hydrochloridsalze, die für die medizinische Behandlung verwendet werden können, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.



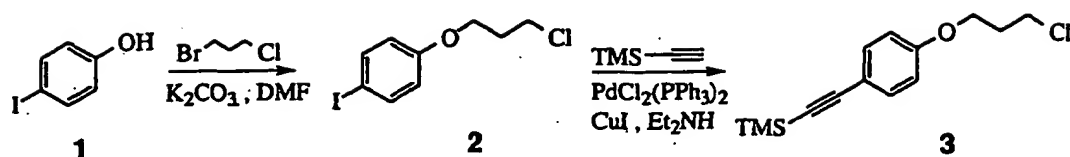
- 50 In der Formel (I) bedeutet R_1 Wasserstoff, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine 4-(Ethoxycarbonyl)phenylgruppe, eine 4-(Carboxy)phenylgruppe, eine 2-(Carboxy)thiophen-5-ylgruppe, eine Chinolin-5-ylgruppe, eine 4-(Chinolin-5-yl)phenylgruppe oder eine 4-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)phenylgruppe, R_2 bedeutet Wasserstoff oder eine Allylgruppe, beide Substituenten X_1 und X_2 bedeuten Wasserstoff oder X_1 und X_2 bilden gemeinsam eine Oxogruppe; m steht für eine ganze Zahl von 0 bis 2.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen potente SQS-Inhibitoreigenschaften, und sie werden als therapeutisch nützlich angesehen.

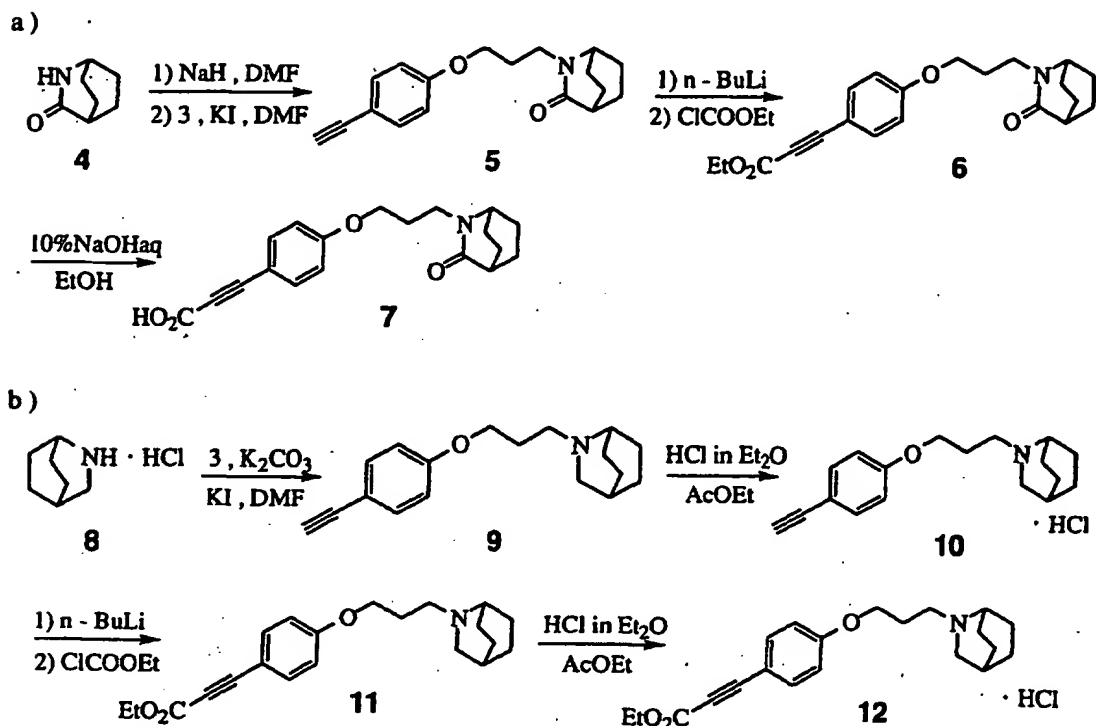
- 55 Die in der allgemeinen Formel (I) dargestellten Verbindungen können gemäß einem Verfahren synthetisiert werden, das im folgenden beschrieben wird.

1. Ein synthetischer Weg zur Herstellung von Verbindungen, die durch die allgemeine Formel (I) dargestellt werden, worin R_1 Wasserstoff oder eine Carboxylgruppe oder eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet, R_2 Wasserstoff bedeutet und X_1 und X_2 die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, wird in dem folgenden Schema 1 und Schema 2 dargestellt.

[Schema 1]



[Schema 2]

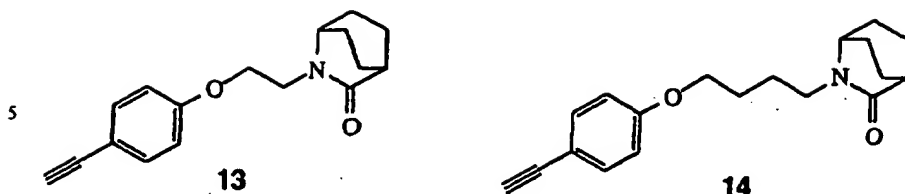


Gemäß dem Schema 1 werden 4-Iodphenol (1) und 1-Brom-3-chlorpropan in Anwesenheit von Kaliumbicarbonat (K_2CO_3) in N,N-Dimethylformamid (DMF) unter Bildung des 4-Iodphenolderivats (2) umgesetzt. Dann wird das 4-Iodphenolderivat (2) mit Trimethylsilyl(TMS)-Acetylen in Anwesenheit von Bis(triphenylphosphin)dichlorpalladium ($(Ph_3P)_2 PdCl_2$) und Kupferiodid (CuI) unter Verwendung von Diethylamin als Lösungsmittel umgesetzt, wobei das TMS-Ethynyl-Phenylether-Derivat (3) erhalten wird.

Bei dem Weg a) von Schema 2 wird 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-(isochinuclidin-3-on) (4) mit Natriumhydrid (NaH) in DMF behandelt, dann wird es mit dem Zwischenprodukt wie oben (3) in Anwesenheit von Kaliumiodid unter Bildung von 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 5) umgesetzt. Die Verbindung 5 wird mit n-Butyllithium (n-BuLi) behandelt und dann mit Ethylchlorformiat umgesetzt, wobei Ethyl-4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolat (Verbindung 6) erhalten wird. Die 4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolsäure (Verbindung 7) wird durch Hydrolyse der Verbindung 6 unter Verwendung von 10%igem Natriumhydroxid in wäßriger Lösung (10% NaOH aq) erhalten.

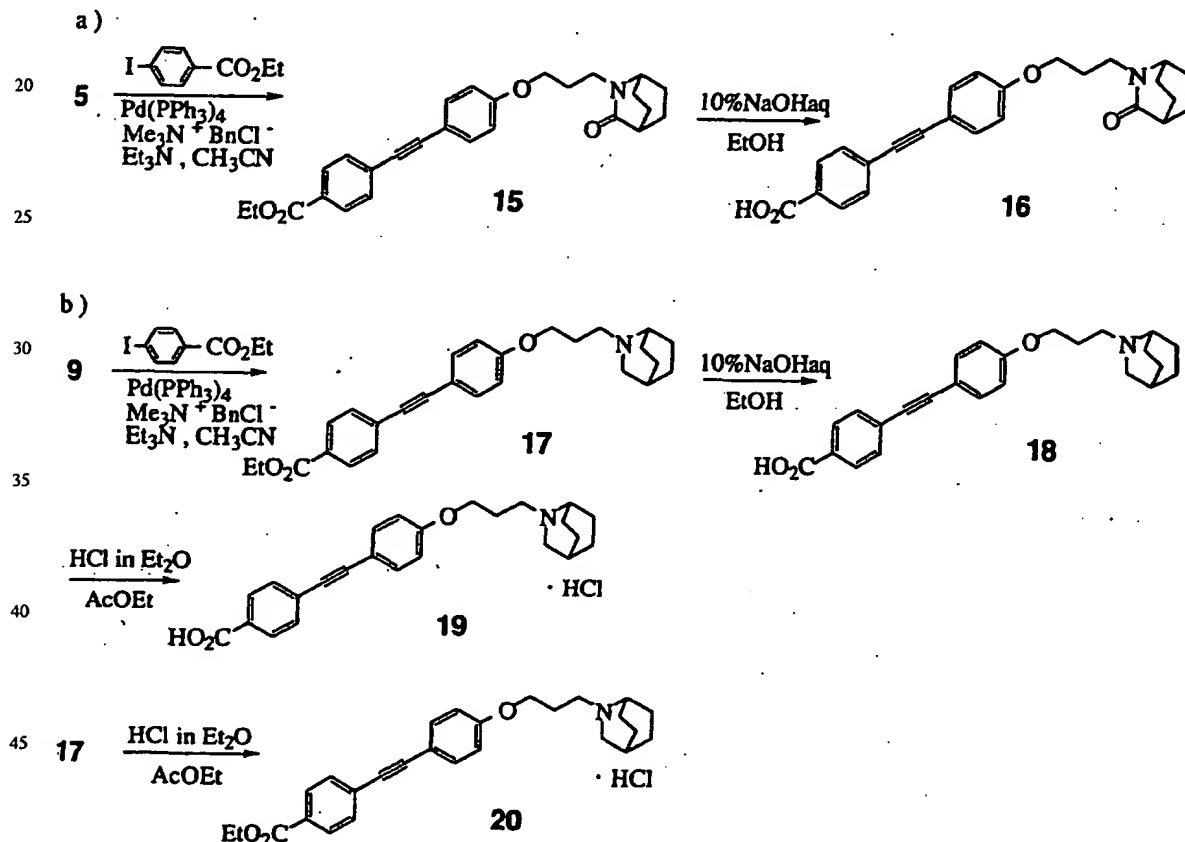
Bei dem Weg b) des Schemas 2 wird 2-Azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid(isochinuclidinhydrochlorid) (8) mit TMS-Ethynyl-Phenylether-Derivat (3) in Anwesenheit von K_2CO_3 und Kaliumiodid (KI) umgesetzt. Das entstehende 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan (9) wird mit gesättigter Ethyletherlösung von Chlorwasserstoffgas (HCl-Gas in Ether) umgesetzt, wobei 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 10) erhalten wird. Diese Verbindung 10 wird mit n-BuLi behandelt, dann wird sie mit Ethylchlorformiat in Tetrahydrofuran (THF) unter Bildung von Ethyl-4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolat (11) umgesetzt, welches dann auf gleiche Weise wie oben beschrieben behandelt wird, wobei Ethyl-4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolathydrochlorid (Verbindung 12) erhalten wird.

Wenn in den Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) sowohl R_1 als auch R_2 Wasserstoff bedeuten und m 0 oder 2 bedeutet, Verbindung 13 (m = 0) und Verbindung 14 (m = 2), werden sie gemäß dem gleichen Verfahren wie bei dem Schema 1 und dem Weg a) des Schemas 2 unter Verwendung von entweder 1,2-Dibromethan oder 1,4-Dibrombutan anstelle von 1-Brom-3-chlorpropan hergestellt.



10 2. Die Verbindungen, worin R_1 eine 4-(Ethoxycarbonyl)phenylgruppe, eine 4-(Carboxy)phenylgruppe, eine 2-(Carboxythiophen-5-yl)gruppe, eine Chinolin-5-ylgruppe, eine 4-(Chinolin-5-yl)phenylgruppe oder eine 4-(Isochinuclidinon-2-yl)phenylgruppe bedeutet und R_2 Wasserstoff bedeutet und beide Substituenten X_1 und X_2 gleich wie oben beschrieben sind und m 1 bedeutet, werden gemäß dem Verfahren von Schema 3 unter Verwendung von entweder der Verbindung 5 bei dem Weg a) von Schema 2 oder der Verbindung 9 bei dem Weg b) von Schema 2 hergestellt.

[Schema 3]

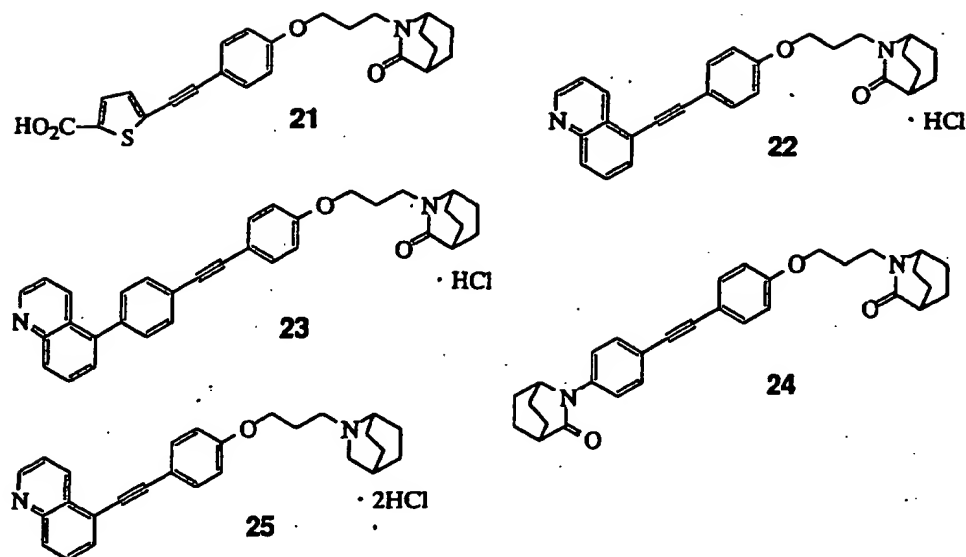


Bei dem Weg a) von Schema 3 wird die Verbindung 5 mit Ethyl-4-iodbenzoat in Anwesenheit von Triethylamin (Et_3N), Trimethylbenzylammoniumchlorid ($\text{Me}_3\text{N}(\text{Bn})\text{Cl}$) und Tetrakis(triphenyl)phosphin-palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) unter Bildung von Ethyl-4-[4-[3-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoat (Verbindung 15) umgesetzt, dann wird 4-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäure (Verbindung 16) durch Hydrolyse der Verbindung 15 erhalten.

Bei dem Weg b) von Schema 3 werden die Verbindungen 17 und 18 aus der Verbindung 9 auf ähnliche Weise wie bei Weg a) von Schema 3 hergestellt, dann mit HCl -Gas in Ether behandelt, wobei sowohl 4-[4-[3-(2-Azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäurehydrochlorid (Verbindung 19) als auch Ethyl-4-[4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoathydrochlorid (Verbindung 20) erhalten werden.

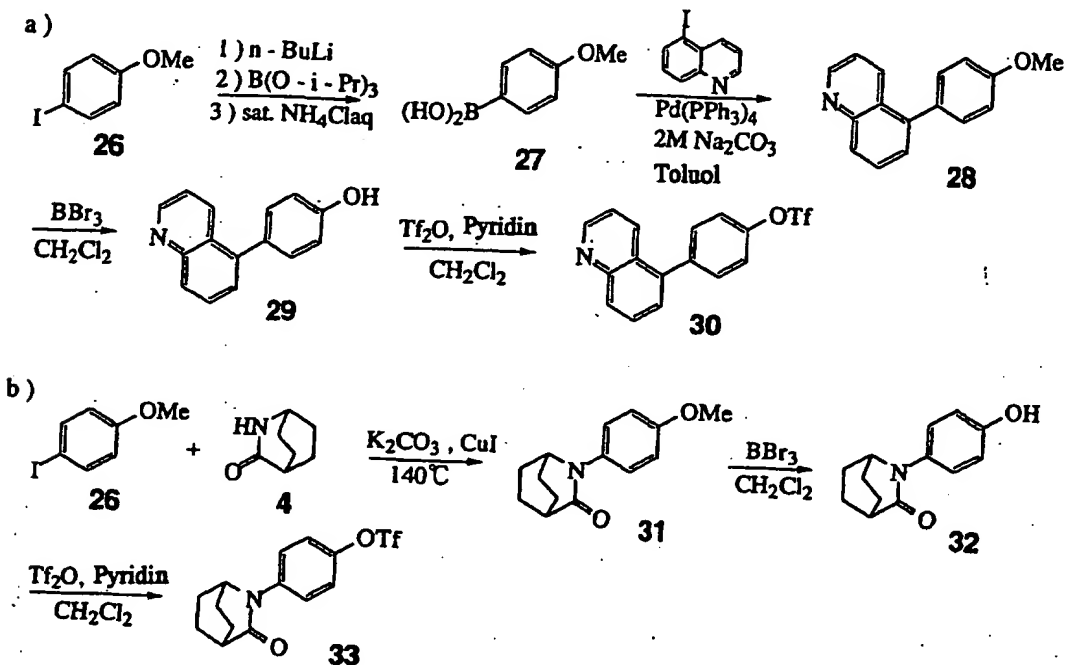
Bei dem Weg a) oder dem Weg b) von Schema 3 können bei Verbindungen der allgemeinen Formel (R_1-X_4) anstelle von Ethyl-4-iodbenzoat Verbindungen, worin R_1 entweder eine 2-(Carboxy)thiophen-5-ylgruppe, eine Chinolin-5-ylgruppe, eine 4-(Chinolin-5-yl)phenylgruppe, eine 4-(Isochinuclidinon-2-yl)phenylgruppe bedeutet und X_3 entweder Halogen oder eine Triflatgruppe (TF) bedeutet, verwendet werden.

Verbindungen die gemäß der allgemeinen Formel (R_1-X_4) hergestellt werden können, sind die folgenden:



Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel (R_1-X_4) erfolgt die Herstellung von 4-(Chinolin-5-yl)phenyltriflat und 4-(Isochinuclidin-2-yl)phenyltriflat gemäß dem Weg a) oder b) von Schema 4.

[Schema 4]

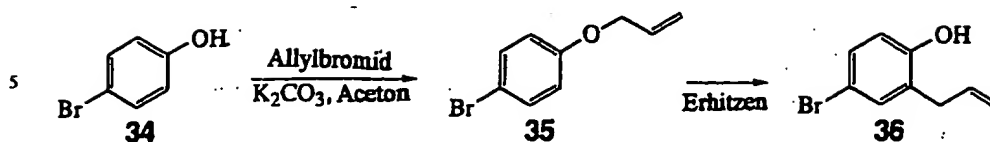


Bei dem Weg a) von Schema 4 wird 4-Methoxyphenylborsäure (27), die aus 4-Iodanisol (26) hergestellt wird, mit 5-Iodanilin unter Bildung des Anisolderivats (28) umgesetzt. Nachdem das Anisolderivat (28) mit Bortribromid (BBr_3) behandelt wurde, wird es mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Anwesenheit von Pyridin unter Bildung des Triflatderivats (30) umgesetzt.

Bei dem Weg b) von Schema 4 erfolgt die Ullmann-Kupplung von 4-Iodanisol (26) mit Isochinuclidinon (4) unter Bildung von 4-(Isochinuclidinon-2-yl)anisol (31), dann wird das Triflatderivat (33) aus der Verbindung 31 gemäß dem Weg a) von Schema 4 hergestellt. Sowohl das Ethyl-5-bromthiophen-2-carboxylat als auch das 5-Iodchinolin sind bekannt.

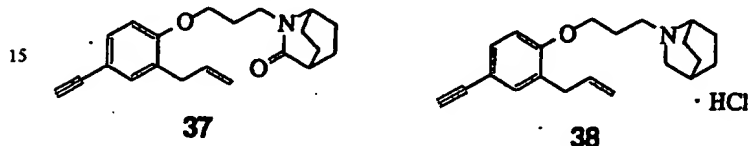
3. Die Verbindungen, worin R_1 Wasserstoff bedeutet und R_2 eine Allylgruppe bedeutet und m 1 bedeutet und beide Substituenten X_1 und X_2 gleich sind wie oben erwähnt, werden gemäß dem Verfahren von Schema 1 wie auch gemäß Weg a) von Schema 2 unter Verwendung eines Zwischenprodukts (36) beim Schema 5 hergestellt.

[Schema 5]



Das heißt, 4-Bromphenol (34) wird mit Allylbromid in Anwesenheit von K₂CO₃ unter Bildung des Allyletherderivats (35) umgesetzt, dann wird das Allyletherderivat (35) erhitzt, wobei 2-Allyl-4-bromphenol (36) gebildet wird.

Die Verbindungen, die gemäß dem Schema 1 und dem Weg a) oder b) von Schema 2 unter Verwendung von 2-Allyl-4-bromphenol (36) hergestellt werden, werden wie folgt dargestellt.



20 Im folgenden werden beispielhafte Verbindungen der Formel (I) aufgeführt. Die Zahl bei den individuellen Verbindungen in Klammern entspricht der Zahl bei dem synthetischen Weg, der im folgenden diskutiert wird.

1. 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 5)
2. Ethyl-4-[3-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolat (Verbindung 6)
- 25 3. 4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropionsäure (Verbindung 7)
4. 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 10)
5. Ethyl-4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropionathydrochlorid (Verbindung 12)
6. 2-[2-(4-Ethynylphenoxy)ethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 13)
7. 2-[4-(4-Ethynylphenoxy)butan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 14)
- 30 8. Ethyl-4-[4-[3-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)-propoxy]phenylethynyl]benzoat (Verbindung 15)
9. 4-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]-phenylethynyl]benzoesäure (Verbindung 16)
10. 4-[4-[3-(2-Azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäurehydrochlorid (Verbindung 19)
11. Ethyl-4-[4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoathydrochlorid (Verbindung 20)
12. 5-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]-phenylethynyl]thiophen-2-carbonsäure (Verbindung
- 35 21)
13. 2-[3-[4-(Chinolin-5-yl-ethynyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-onhydrochlorid (Verbindung 22)
14. 2-[3-[4-[4-(Chinolin-5-yl)phenylethynyl]phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-onhydrochlorid (Verbindung 23)
- 40 15. 2-[3-[4-[4-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)phenylethynyl]phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 24)
16. 2-[3-[4-(Chinolin-5-yl-ethynyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octandihydrochlorid (Verbindung 25)
17. 2-[3-[(2-Allyl-4-ethynyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 37)
- 45 18. 2-[3-[(2-Allyl-4-ethynyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 38)

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die pharmakologischen Versuche und die pharmakologischen Werte sind wie folgt.

50

1. Assay der Squalensynthase in Rattenleber-Mikrosomen

Der Squalensynthaseassay erfolgte gemäß dem von Mc Taggart et al. (Biochem. Pharmacol., 51, 1477 (1996)) beschriebenen Verfahren.

55 Mikrosomen wurden aus männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Gewichtsbereich 250 bis 300 g) durch Homogenisierung in 50 mM Phosphatpuffer, pH 7,4, 5,0 mM MgCl₂, 1,0 mM EDTA und 1,0 mM Dithiothreitol unter Verwendung eines Polytrons (Kinetica, Schweden) hergestellt. Die Homogenate wurden bei 10.000 g während 20 min bei 4°C zentrifugiert; die Überstände wurden in ein Reagenzglas durch Baumwollmull nach dem Zentrifugieren gegossen. Die Mikrosomen wurden aus dem Überstand durch Zentrifugieren bei 178.000 g während 90 min bei 4°C isoliert. Die Mikrosomen

60 wurden dann in einem Homogenisierungspuffer resuspendiert und in aliquoten Teilen bei -80°C bis zur Verwendung gelagert. Für die in-vitro-Untersuchungen wurden die Verbindungen in DMSO gelöst. Das Squalensynthase-Reaktionssystem in einem Volumen von 100 µl enthielt 50 mM Phosphatpuffer, pH 7,4, 5,0 mM MgCl₂, 10 mM KF, 0,5 mM NADPH, 50 mM Ascorbinsäure, 20 E/ml Ascorbatoxidase, 2,5 µM Farnesyl-Pyrophosphat (FPP) und Mikrosomen, 40 µg/ml.

65 Die Verbindungen (in 1 µl DMSO), Mikrosomen (in 10 µl Puffer) und andere Reagentien (34 µl) wurden während 5 min bei 37°C vorinkubiert. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von 5 µl einer wässrigen Lösung von FPP, enthaltend etwa 0,1 µCi [H]FPP, in Gang gesetzt; die Inkubationen erfolgten bei 37°C während 30 min. Die Reaktionen wurden dann durch Zugabe von 50 µl 20%iger KOH in 50%igem Ethanol beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0,25 ml Pe-

trolether während 10 min extrahiert, und die Zählimpulse in der Petroletherfraktion (0,2 ml) wurden bestimmt. Die IC_{50} -Werte wurden berechnet.

2. Assay der Steroid-Biosynthese in Ratten

Der Steroid-Biosynthese-Assay erfolgte gemäß dem Verfahren, das von Brown et al. (J. Med. Chem., 38, 4157 (1995)) beschrieben wurde.

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (80 bis 100 g), die unter umgekehrten Lichtverhältnissen eine Woche vor der Verwendung gehalten wurden, wurden verwendet. Die Verbindungen wurden durch eine orale Magensonde, suspendiert in 10% DMSO in 0,1% HPMC, verabreicht, wobei die Kontrolltiere nur den Träger allein erhielten. Nach 1 h wurde den Ratten intraperitoneal [3H]Mevalonolacton (2,5 μ Ci) in Kochsalzlösung (0,25 ml) injiziert. Nach einer weiteren Stunde wurden die Ratten getötet, und eine Lebersektion (ca. 1 g) wurde entfernt. Die Leberstücke wurden mit 3, 3%iger KOH in Ethanol bei 70°C während 2 h verseift. Das Gemisch wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und zweimal mit Petrolether (2,5 ml) extrahiert. Der Petrolether wurde verdampft, und die Zählimpulse des Rückstands wurden bestimmt. Die Radioaktivität wurde auf das Lebergewicht korrigiert. Die Ergebnisse sind als prozentuale Inhibierung gegenüber den mit Träger behandelten Vergleichstieren angegeben, und die IC_{50} -Werte wurden berechnet.

Die pharmakologischen Werte sind wie folgt

[Tabelle 1]

Verbindung Nr.	Inhibierung von SQS IC_{50} (M)	Inhibierung der Cholesterin-Biosynthese (ED_{50} (mg/kg, p.o.) ^{b)} oder % Inhibierung
5	$1,1 \times 10^{-8}$	13,4
6	$3,1 \times 10^{-6}$	N.T. ^{c)}
7	$4,9 \times 10^{-7}$	N.T.
10	$1,9 \times 10^{-8}$	48,6% (30 mg/kg p.o.)
12	$6,4 \times 10^{-8}$	N.T.
13	N.E. (10^{-5} M) ^{a)}	30,3% (30 mg/kg p.o.)
14	$4,9 \times 10^{-7}$	N.T.
15	$4,1 \times 10^{-7}$	N.T.
16	$2,3 \times 10^{-8}$	N.E. (30 mg/kg p.o.)
19	$3,9 \times 10^{-8}$	N.E. (30 mg/kg p.o.)
20	$6,9 \times 10^{-7}$	N.T.
21	$5,6 \times 10^{-8}$	N.T.
22	$1,5 \times 10^{-8}$	25,1% (30 mg/kg p.o.)
23	$6,9 \times 10^{-8}$	46,7% (30 mg/kg p.o.)
24	$5,6 \times 10^{-5}$	N.T.
25	$3,1 \times 10^{-8}$	N.T.
37	N.E. (10^{-5} M)	N.T.
38	$1,1 \times 10^{-8}$	50,4% (30 mg/kg p.o.)

a) N.E.: keine Wirkung bei der Dosis in Klammern

b) Die Werte für die % Inhibierung erfolgen bei der Dosis in Klammern.

c) N.T.: nicht getestet

BEISPIEL

Beispiel 1

- 5 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 5) und 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 10)

(a) TMS-Ethynylphenyletherderivat (3)

- 10 Zu einer Lösung von 4-Iodphenol (3,0 g) in DMF (50 ml) werden 1-Brom-3-chlorpropan (1,62 ml) und K_2CO_3 (2,83 g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 20 h gerührt, und DMF wird bei verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Eiswasser und Ethylacetat gegossen. Die entstehende Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt und mit n-Hexan-Ethylacetat (50 : 1) eluiert. 3-Chlor-1-(4-iodphenoxy)propan (2) wird als farbloses Öl (3,15 g) erhalten.

Masse (m/e): 296 (M^+), 260, 233, 220, 203, 134, 76 (BP)

IR (cm^{-1} , rein): 2926, 1584, 1482, 1470, 1389, 1281, 1239, 1173, 1032, 999, 945, 816, 657, 624

- 15 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 2,23 (2H, m), 3,73 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,68 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz).

- 20 Zu einer Lösung der entstehenden Verbindung (2) (3,7 g) in Diethylamin (25 ml) werden unter Inertatmosphäre CuI (0,23 g) und $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0,438 g) zugegeben, und anschließend erfolgt die tropfenweise Zugabe von TMS-Acetylen (2,3 ml). Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 4,5 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird in Ethylacetat und gesättigtem NH_4Cl aq gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 15 min gerührt und dann durch Celite filtriert. Das Celite wird mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird durch Säulenchromatographie an 150 g Silicagel gereinigt und mit n-Hexan-Ethylacetat (30 : 1) eluiert. Das TMS-Ethynylphenyletherderivat (3) wird als schwachgelbes Öl erhalten (2,29 g).

- 30 Masse (m/e): 266 (M^+), 251 (BP), 215, 193, 175, 146, 115, 93, 77

IR (cm^{-1} , rein): 2944, 2146, 2062, 1602, 1503, 1467, 1284, 1245, 837

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 0,24 (9H, s), 2,23 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9,2 Hz).

- 35 b) 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 5)

- Zu einer Suspension von Natriumhydrid (NaH) (0,098 g) in DMF (2 ml) wird unter Inertatmosphäre Isochinulidin-3-on (4) (0,28 g) zugegeben. Die Suspension wird bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Zu der Suspension werden die Lösung von TMS-Ethynylphenyletherderivat (3) (0,3 g) in DMF (2 ml) und KI (0,009 g) gegeben, dann wird das Reaktionsgemisch bei 50°C während 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und in Eiswasser gegossen. Die entstehende Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das entstehende Präzipitat wird mit Ethylether kristallisiert. Das entstehende Präzipitat wird abfiltriert und aus Ethylether umkristallisiert. Die Verbindung 5 wird in Form schwachgelber Kristalle (0,128 g) erhalten.

- 45 Masse (m/e): 283 (M^+), 262, 166 (BP), 138, 101, 81, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3190, 2938, 2860, 1647, 1605, 1503, 1476, 1458, 1287, 1248, 1173

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 1,60 ~ 1,86 (8H, m), 2,04 (2H, m), 2,58 (1H, bs), 2,99 (1H, s), 3,54 (3H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz).

- 50 (c) 2-[3-(4-Ethynylphenoxy)propan-1-yl]-2-azabicyclo-[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 10)

- Zu einer Lösung von TMS-Ethynylphenyletherderivat (3) (0,523 g) in DMF (4 ml) werden Isochinulidinhydrochlorid (8) (0,346 g), K_2CO_3 (0,68 g) und KI (0,006 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 50°C 18 h gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Die entstehende Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Säulenchromatographie an 25 g Aluminiumoxid unter Elution mit Chloroform gereinigt. Das Produkt (Verbindung 9) wird als schwachgelbes Öl (0,238 g) erhalten.

Masse (m/e): 269 (M^+), 240, 124 (BP), 83, 47

- 55 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 1,46 ~ 1,78 (7H, m), 1,92 ~ 2,20 (4H, m), 2,68 (1H, bs), 2,74 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,81 (2H, bs), 2,99 (1H, s), 3,49 (1H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz).

- 60 Eine Lösung der Verbindung 9 (0,238 g) in Ethylacetat (2 ml) und Methanol (4 ml) wird unter Kühlen mit HCl-Gas in Ethylether tropfenweise zur Einstellung des pH-Werts auf 5,0 behandelt und dann im Vakuum konzentriert. Man kristallisiert aus dem Konzentrat mit Ethylacetat. Das entstehende Präzipitat wird abfiltriert und aus Ethylacetat umkristallisiert. Die Verbindung 10 wird in Form schwachgelber Kristalle (0,172 g) erhalten.

- 65 Masse (m/e): 269 ($M^+ - HCl$), 240, 124 (BP), 96, 75, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3154, 2944, 2866, 2632, 2554, 2500, 2090, 1605, 1506, 1485, 1287, 1248, 1179, 843

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) d: 1,60 ~ 1,85 (6H, m), 2,01 (1H, s), 2,12 ~ 2,41 (4H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3, 27 (1H, s), 3, 30 - 3, 42 (2H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,53 (2H, bs), 4,21 (2H, m), 7,07 (2H, d, J =

8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Bei der vorliegenden Erfindung werden alle Verbindungen als Hydrochloridsalze gemäß dem Verfahren von Beispiel 1(c) hergestellt.

Beispiel 2

5

Ethyl-4-[3-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolat (Verbindung 6) und 4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropionsäure (Verbindung 7)

Zu einer Lösung der Verbindung 5 (0,2 g), gemäß Beispiel 1(b), in THF (2 ml) wird eine Lösung von n-BuLi in n-Hexan (1,6 M) (0,9 ml) tropfenweise bei -78°C unter Inertatmosphäre zugegeben, dann wird 0,5 h gerührt. Ethylchloroformiat (0,074 ml) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und es wird bei 0°C 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Säulenchromatographie an 10 g Silicagel unter Elution mit n-Hexan-Ethylacetat-Methylenchlorid (1 : 2 : 1) gereinigt. Das Produkt (Verbindung 6) wird als schwachgelbes Öl (0,23 g) erhalten.

Masse (m/e): 356 (M⁺ + 1), 310, 228, 201, 166, 138, 110, 81 (BP), 55

IR (cm⁻¹, rein): 2938, 2860, 2200, 1698, 1599, 1506, 1476, 1248, 1191, 834, 747

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) d: 1,35 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,60 ~ 1,95 (8H, m), 2,05 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,59 (1H, s), 3,55 (3H, t + s, J = 6,8 Hz), 4,02 (2H, t, J 6,4 Hz), 4,29 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8, 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 9,2 Hz).

Zu einer Lösung der Verbindung 6 (0,46 g) in Ethanol (5 ml) wird 10%ige wäßrige NaOH-Lösung (0,55 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h am Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird mit 10%iger wäßriger HCl-Lösung zur Einstellung des pH-Werts auf 2,0 behandelt, dann mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Man kristallisiert aus dem Konzentrat mit Ethylether. Das entstehende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. Die Verbindung 7 wird in Form schwachgelber Kristalle (0,34 g) erhalten.

Masse (m/e): 283 (M⁺ - 44), 166 (BP), 138, 110, 81, 55

IR (cm⁻¹, KBr): 2930, 2866, 2206, 1920, 1689, 1602, 1500, 1467, 1389, 1287, 1107, 1050, 948, 909, 831 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) d: 1,74 (8H, bs), 2,03 (2H, m), 2,44 (1H, s), 3,46 (OH, bs), 3,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,74 (1H, s), 4,13 (2H, t, J = 6, 4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ethyl-4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolat (Verbindung 11) wird aus der Verbindung 10 gemäß dem Verfahren von Beispiel 2 hergestellt, dann wird die Verbindung 11 mit HCl in Ethylether gemäß dem Verfahren von Beispiel 1(c) behandelt. Ethyl-4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylpropiolathydrochlorid (Verbindung 12) wird in Form schwachgelber Kristalle erhalten. Die physikalischen Daten sind wie folgt.

Masse (m/e): 341 (M⁺ - HCl), 312, 152, 124 (BP), 96, 55

IR (cm⁻¹, KBr): 2932, 2860, 2632, 2560, 2494, 2200, 1704, 1602, 1509, 1284, 1251, 1191, 1161, 834.

Die Verbindungen 13 und 14 werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 1(a) und 1(b) unter Verwendung von entweder 1,2-Dibromethan oder 1,4-Dibrombutan anstelle von 1-Brom-3-chlorpropan, welches bei dem Verfahren von Beispiel 1(a) verwendet wurde, hergestellt. Die physikalischen Daten sind wie folgt.

Physikalische Daten von 2-[2-(4-Ethynylphenoxy)ethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 13).

Masse (m/e): 269 (M⁺), 152 (BP), 118, 81, 55

IR (cm⁻¹, KBr): 2938, 1656, 1605, 1506, 1479, 1458, 1287, 1239, 1173, 1059, 831 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) d: 1,59 ~ 1,90 (8H, m), 2,57 (1H, s), 3,00 (1H, s), 3,73 (1H, s), 3,76 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5, 2 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8, 4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Physikalische Daten von 2-[4-(4-Ethynylphenoxy)butan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 14).

Masse (m/e): 297 (M⁺), 180 (BP), 138, 118, 101, 81, 55

IR (cm⁻¹, KBr): 3196, 2932, 1653, 1611, 1509, 1479, 1458, 1434, 1290, 1257, 1173, 828

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) d: 1,50 ~ 1,85 (12H, m), 2,58 (1H, bs), 2,99 (1H, s), 3,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,56 (1H, s), 3,99 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Beispiel 3

Ethyl-4-[4-[3-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoat (Verbindung 15) und 4-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäure (Verbindung 16)

Zu einer Lösung der Verbindung 5 (0,5 g) in Acetonitril (30 ml) wird Ethyl-4-iodbenzoat (0,49 g) zugegeben, dann werden Triethylamin (3,5 ml), Me₃N(Bn)Cl (0,013 g) und Pd(PPh₃)₄ (0,041 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 130°C in einem verschlossenen Reaktionsgefäß während 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, dann in gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung und Ethylacetat gegossen. Die entstehende Suspension wird bei Raumtemperatur 15 min gerührt und dann durch Celite filtriert. Das Celite wird mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Säulenchromatographie an 35 g Silicagel gereinigt und mit n-Hexan-Ethylacetat (1 : 4) eluiert. Das Produkt (Verbindung 15) wird in Form schwachgelber Kristalle (0,54 g) erhalten.

Masse (m/e): 431 (M⁺), 386, 265, 221, 192 (BP), 166, 138, 110

IR (cm⁻¹, KBr): 3418, 2914, 1710, 1671, 1599, 1269

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) d: 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,65 ~ 1,79 (8H, m), 2,05 (2H, m), 2,58 (1H, m), 3,54 ~ 3,58 (3H, m), 4,02 (2H, t, J = 6, 4 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H,

d, J = 8,3 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz).

4-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäure (Verbindung 16) wird aus der Verbindung 15 gemäß dem Syntheseweg der Verbindung 6 zu Verbindung 7 in Beispiel 2 hergestellt. Die physikalischen Werte der Verbindung 16 sind wie folgt.

5 Masse (m/e): 238 (M^+ -166), 193, 166 (BP), 138, 110, 73, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3400, 2944, 2872, 2212, 1716, 1686, 1632, 1602, 1491, 1467, 1407, 1383, 1341, 1311, 1284, 1251, 1230, 1173, 1140, 1104, 1050, 945, 858, 834, 771

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) d: 1,75 (8H, bs), 2,03 (2H, m), 2,45 (1K, s), 3,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,75 (1H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,8 Hz).

10 (a) Die Verbindungen 19 und 20 werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 unter Verwendung der Verbindung 9 anstelle der Verbindung 5, die gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 verwendet wurde, hergestellt. Ihre physikalischen Daten sind wie folgt.

Physikalische Daten von 4-[4-[3-(2-Azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäurehydrochlorid (Verbindung 19).

15 Masse (m/e): 252, 221, 124, 66 (BP)

IR (cm^{-1} , KBr): 3400, 2944, 2572, 2212, 1707, 1599, 1473, 1434, 1407, 1284, 1248, 1179, 1098, 963, 858

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) d: 1,65 ~ 1,90 (6H, m), 2,01 (1H, bs), 2,15 ~ 2,40 (4H, m), 3,07 (1H, bs), 3,54 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,23 (2H, bs), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,8 Hz).

20 Physikalische Daten von Ethyl-4-[4-[3-(2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]benzoesäurehydrochlorid (Verbindung 20).

Masse (m/e): 417 (M^+ -HCl), 278, 153, 124, 83

IR (cm^{-1} , KBr): 3418, 2920, 1713, 1599, 1269, 1248

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) d: 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,65 ~ 2,67 (11H, m), 3,17 ~ 3,22 (5H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,38 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz).

(b) Die Verbindung 21 wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 unter Verwendung von Ethyl-5-bromthiophen-2-carboxylat anstelle von Ethyl-4-iodbenzoat, welches bei dem Verfahren von Beispiel 3 verwendet wurde, hergestellt. Die physikalischen Daten sind wie folgt.

30 Physikalische Daten von 5-[4-[3-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)propoxy]phenylethynyl]thiophen-2-carbonsäure (Verbindung 21).

Masse (m/e): 366 (M^+ -43), 307, 200, 166 (BP), 138, 110, 81, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3400, 2944, 2866, 2620, 2200, 1692, 1626, 1506, 1452, 1395, 1290, 1254, 1173, 1140, 1053, 1023, 825

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) d: 1,75 (8H, bs), 2,03 (2H, m), 2,45 (11H, s), 3,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,74 (1H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,6 Hz).

(c) Die Verbindungen 22, 23 und 24 werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 unter Verwendung von 4-(Chinolin-5-yl)phenyltriflat (Verbindung 30) oder 4-(Isochinolidin-3-on-2-yl)phenyltriflat (Verbindung 33) anstelle von Ethyl-4-iodbenzoat, welches bei dem Verfahren von Beispiel 3 verwendet wurde, hergestellt. Andererseits wurde die Verbindung 25 gemäß dem Verfahren von Beispiel 3 unter Verwendung der Verbindung 9 anstelle der Verbindung 5, die bei dem Verfahren von Beispiel 3 verwendet wurde, und unter Verwendung von 5-Iodchinolin anstelle von Ethyl-4-iodbenzoat, welches bei dem Verfahren von Beispiel 3 verwendet wurde, hergestellt. Die physikalischen Daten für die Verbindungen 22, 23, 24 und 25 werden wie folgt angegeben.

45 Physikalische Daten von 2-[3-[4-(Chinolin-5-ylethynyl)-phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-onhydrochlorid (Verbindung 22).

Masse (m/e): 411 (M^+ -HCl), 271, 245, 216, 166 (BP), 138, 110, 81, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3364, 2932, 2860, 2476, 2200, 1656, 1602, 1584, 1509, 1251

50 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm) d: 1,75 ~ 1,90 (8H, m), 2,11 (2H, m), 2,54 (1H, s), 3,64 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,78 (1H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 ~ 8,26 (4H, m), 9,30 (1H, dd, J = 5,2, 2,0 Hz), 9,58 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Physikalische Daten von 2-[3-[4-[4-(Chinolin-5-yl)phenylethynyl]phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-onhydrochlorid (Verbindung 23).

Masse (m/e): 321 (M^+ -HCl-166), 166 (BP), 138, 110, 81, 55

55 IR (cm^{-1} , KBr): 1638, 1599, 1245

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) d: 1,60 ~ 1,90 (8H, m), 2,06 (2H, m), 2,59 (1H, s), 3,56 (3H, t + s, J = 6,8 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (3H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 6,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,94 (1H, d, J = 9,4 Hz).

60 Physikalische Daten von 2-[3-[4-[4-(3-Oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)phenylethynyl]phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 24).

Masse (m/e): 350 (M^+ -132), 262, 216, 183, 152, 115, 83 (BP), 47

IR (cm^{-1} , KBr): 2932, 1665, 1605, 1512, 1470, 1455, 1419, 1401, 1278, 1245, 1170, 828

65 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) d: 1,60 ~ 2,10 (18H, m), 2,58 (1H, s), 2,74 (1H, s), 3,55 (3H, t + s, J = 7,2 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,15 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Physikalische Daten von 2-[3-[4-(Chinolin-5-ylethynyl)-phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octandihydrochlorid (Verbindung 25).

Masse (m/e): 397 ($M^+ - 2 \text{ HCl}$), 245, 216, 152, 124 (BP), 96, 55

IR (cm^{-1} , KBr): 3406, 2938, 2860, 2686, 2200, 1587, 1509, 1248

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm) δ : 1,70 ~ 2,01 (6H, m), 2,05 (1H, s), 2,10 ~ 2,40 (4H, m), 3,14 (1H, d, $J = 12,4 \text{ Hz}$), 3,40 ~ 3,53 (1H, m), 3,55 (1H, s), 3,63 (1H, d, $J = 12,4 \text{ Hz}$), 4, 20 4, 30 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J = 8, 8 \text{ Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 8,16 ~ 8,31 (4H, m), 9,31 (1H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 9,58 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$). 5

Beispiel 4: 4-(Chinolin-5-yl)phenyltriflat (Verbindung 30) und 4-(Isochinuclidin-3-on-2-yl)phenyltriflat (Verbindung 33).

(a) 4-(Chinolin-5-yl)phenyltriflat (Verbindung 30)

Zu einer Lösung aus 4-Iodanisol (26) (5 g) in THF (45 ml) wird eine Lösung von n-BuLi in n-Hexan (1,6 M) (16,02 ml) bei -78°C unter Inertatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C 1 h gerührt, dann wird Tri(isopropyl)borat (5,9 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und in gesättigte wäßrige NH_4Cl -Lösung gegossen. Die entstehende Lösung wird mit Ethylacetat versetzt und bei Raumtemperatur 1,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, und dann wird die organische Schicht mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Man kristallisiert aus dem Konzentrat mit n-Hexan-Ether (4 : 1). Das entstehende Präzipitat wird abfiltriert. 4-Metoxyphenylborsäure (27) wird in Form farbloser Kristalle erhalten (1,98 g).

Zu einer Lösung von 4-Metoxyphenylborsäure (27) (1,64 g) und 5-Iodchinolin (2,5 g) n Toluol (20 ml) werden 2 M wäßrige Natriumbicarbonatlösung (Na_2CO_3) (20 ml) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,13 g) zugegeben. Das Gemisch wird 21 h am Rückfluß erhitzt und in Eiswasser gegossen. Die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, dann wird die organische Schicht mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das entstehende Öl wird durch Säulenchromatographie an 120 g Silicagel gereinigt und mit Chloroform-Methanol (100 : 1) eluiert. Das Produkt (Verbindung 28) wird in Form roter Kristalle erhalten (1,65 g).

Masse (m/e): 235 (M^+ , BP), 191, 165, 139, 118, 88, 63

IR (cm^{-1} , KBr): 3022, 2944, 1608, 1569, 1506, 1461, 1389, 1287, 1242, 1173, 1029, 960, 801

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 3,90 (3H, s), 7,05 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 8, 8, 4,4 \text{ Hz}$), 7,39 (2H, s, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,49 (1H, d, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 7,74 (1H, dd, $J = 8,8, 7,2 \text{ Hz}$), 8,10 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 8,26 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 8,92 (1H, dd, $J = 4, 4, 2,0 \text{ Hz}$). 30

Zu einer Lösung von 5-(4-Metoxyphenyl)chinolin (Verbindung 28) (1,08 g) in Methylenchlorid (10 ml) wird eine Lösung von Bortribromid in Methylenchlorid (1,0 M) (5,5 ml) bei -40°C unter Inertatmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 15 h gerührt, dann wird es in eine gekühlte Lösung von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) gegossen. Die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Man kristallisiert aus Konzentrat mit Ethylether-Methanol (10 : 1). Das entstehende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. 4-(Chinolin-5-yl)phenol (29) wird in Form gelber Kristalle (0,82 g) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm) δ : 7,05 (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 7,95 (1H, t, $J = 4,0 \text{ Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J = 8,4, 5,6 \text{ Hz}$), 8,25 (2H, d, $J = 4,4 \text{ Hz}$), 9,19 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 9,24 (1H, dd, $J = 5,6, 1,6 \text{ Hz}$). 40

Zu einer Suspension von 4-(Chinolin-5-yl)phenol (29) (0,2 g) in Methylenchlorid (2 ml) werden Pyridin (0,08 ml) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,3 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 1 h unter Inertatmosphäre gerührt, dann in eisgekühlte gesättigte wäßrige NH_4Cl -Lösung gegossen. Die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt (4-(Chinolin-5-yl)phenyltriflat (Verbindung 30)) wird als gelbes Öl (0,21 g) erhalten. Das Produkt (Verbindung 30) wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Masse (m/e): 353 (M^+), 255, 220 (BP), 191, 165, 128, 69, 49

(b) 4-(Isochinuclidin-3-on-2-yl)phenyltriflat (Verbindung 33)

Ein Gemisch aus Isochinuclidin-3-on (Verbindung 4) (4,4 g), 4-Iodanisol (Verbindung 26) (10 g), CuI (1,34 g) und K_2CO_3 (5,1 g) wird bei 150°C während 7 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann in Ethylacetat und gesättigte wäßrige NH_4Cl -Lösung gegossen. Die Suspension wird 15 min gerührt, dann über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird durch Säulenchromatographie an 200 g Silicagel gereinigt und mit Chloroform-Methanol (100 : 1) eluiert. Das Produkt (4-(Isochinuclidin-3-on-2-yl)anisol (31)) wird in Form farbloser Kristalle (7,1 g) erhalten.

Masse (m/e): 231 (M^+ , BP), 202, 175, 134, 77, 55

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,70 ~ 1,90 (4H, m), 1,98 (4H, d, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 2,72 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,99 (1H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 7,23 (2H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$).

4-(Isochinuclidin-3-on-2-yl)phenyltriflat (Verbindung 33) wird aus der Verbindung 31 gemäß dem Verfahren von Beispiel 4(b) hergestellt. Die physikalischen Daten der Verbindung 33 sind im folgenden angegeben.

Masse (m/e): 349 (M^+), 277, 216, 188, 160, 134, 108, 81 (BP), 53

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,76 ~ 2,08 (8H, m), 2,75 (1H, s), 4,15 (1H, s), 7,26 (2H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$), 7,45 (2H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$).

Beispiel 5

2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 37) und 2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 38)

(a) Herstellung von 2-Allyl-4-bromphenol (Verbindung 36)

Zu einer Lösung von 4-Bromphenol (34) (20 g) in Aceton (100 ml) werden Allylbromid (11 ml) und K_2CO_3 (24 g) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h am Rückfluß erhitzt, dann wird es im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird in Eis-Wasser gegossen und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird bei verringertem Druck destilliert. Das Produkt (Verbindung 35) wird in Form eines farblosen Öls erhalten (Sp_{14} : 124 ~ 127°C).

Masse (m/e): 214 ($M^+ + 2$), 212 (M^+), 174, 172, 145, 143, 133, 119, 117, 105, 84, 63 (BP)

IR (cm^{-1} , rein): 3070, 2860, 1578, 1485, 1284, 1236, 996, 816, 597, 501

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 4,50 (2H, dt, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 5,29 (1H, dd, $J = 10,3, 1,5$ Hz), 5,40 (1H, dq, $J = 17,6, 1,5$ Hz), 5,99 ~ 6,07 (1H, m), 6,79 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9,3$ Hz).

Verbindung 35 (10 g) wird im Kolben während 10 min unter Inertatmosphäre am Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und in Ether gelöst. Die Lösung wird mit 20%iger wäßriger NaOH-Lösung extrahiert, dann wird die Wasserlösung mit konzentrierter HCl zur Einstellung des pH-Werts auf 3,0 behandelt, mit Ether extrahiert, und die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird bei verringertem Druck destilliert. Das Produkt (Verbindung 36) wird in Form eines farblosen Öls (Sp_{16} : 145 ~ 149°C) erhalten.

Masse (m/e): 214 ($M^+ + 2$), 212 (M^+), 199, 197, 187, 185, 133, 105, 77, 51 (BP)

IR (cm^{-1} , rein): 3436, 3070, 2968, 2896, 1482, 1410, 1260, 1206, 1161, 1004, 918, 807, 627

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 2,21 (2H, m), 3,36 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,13 ~ 5,19 (2H, m), 5,92 ~ 6,02 (1H, m), 6,69 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

(b) Herstellung von 2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-On (Verbindung 37) und 2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 38)

2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on (Verbindung 37) wird gemäß Beispiel 1(a) und 1(b) unter Verwendung der Verbindung 36 synthetisiert. Die physikalischen Daten sind wie folgt.

Masse (m/e): 323 (M^+), 166 (BP), 138, 110, 81

IR (cm^{-1} , rein): 3286, 3202, 2938, 2860, 2098, 1656, 1479, 1245, 750

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 1,61 ~ 1,81 (8H, m), 1,90 (2H, dd, $J = 6,4, 1,5$ Hz), 2,07 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,99 (1H, s), 3,54 ~ 3,58 (3H, m), 4,02 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,24 (1H, m), 6,64 (2H, m), 6,77 (1H, m), 7,28 ~ 7,54 (2H, m)

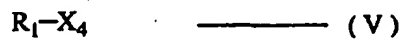
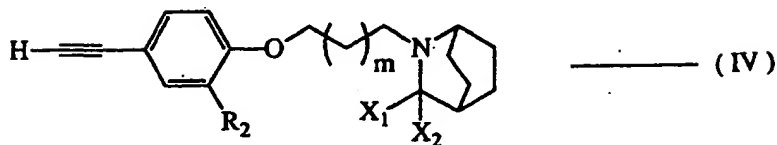
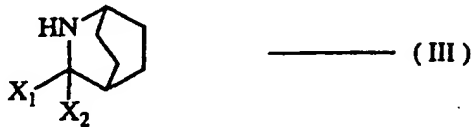
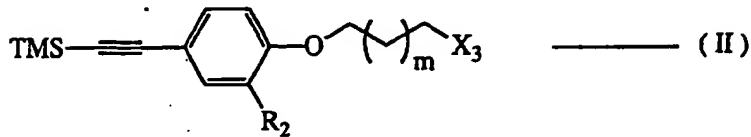
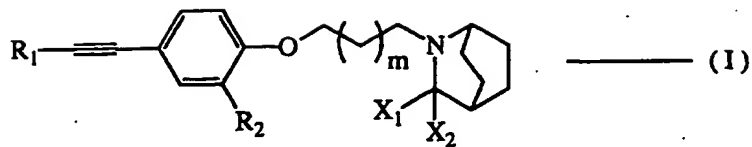
(c) 2-[3-[(2-Allyl-4-ethinyl)phenoxy]propan-1-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octanhydrochlorid (Verbindung 38) wird gemäß Beispiel 1(a) und 1(c) unter Verwendung der Verbindung 36 synthetisiert. Die physikalischen Daten sind wie folgt

Masse (m/e): 309 ($M^+ - HCl$), 150, 124 (BP), 96, 69

IR (cm^{-1} , KBr): 3418, 3160, 2938, 2572, 1605, 1497, 1248, 1119, 804

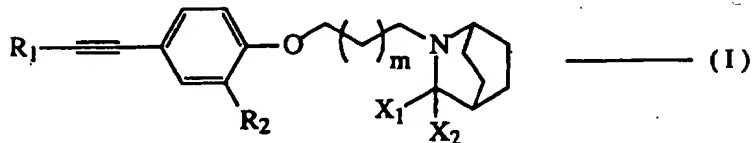
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) d: 1,71 ~ 2,02 (8H, m), 2,44 ~ 2,78 (4H, m), 3,00 (1H, s), 3,20 ~ 3,35 (5H, m), 3,85 (1H, m), 4,10 (2H, m), 4,98 ~ 5,07 (2H, m), 5,92 (1H, m), 6,76 (1H, m), 7,28 ~ 7,37 (2H, m).

Formeln



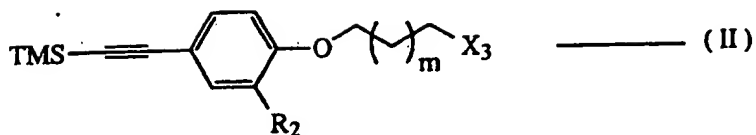
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihre Hydrochloridsalze, worin
 R_1 ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine 4-(Ethoxycarbonyl)phenylgruppe, eine 4-(Carboxy)phenylgruppe, eine 2-(Carboxy)thiophen-5-ylgruppe, eine Chinolin-5-ylgruppe, eine 4-(Chinolin-5-yl)phenylgruppe oder eine 4-(3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)phenylgruppe bedeutet,
 R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Allylgruppe bedeutet,
 beide Substituenten X_1 und X_2 ein Wasserstoffatom bedeuten oder X_1 und X_2 zusammen eine Oxogruppe bilden können und
 m eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihrer Hydrochloridsalze, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



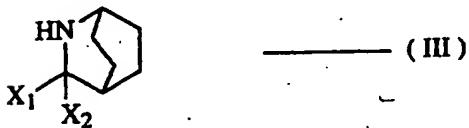
worin

R₂ und m die oben gegebenen Bedeutungen besitzen,

X₃ ein Bromatom oder ein Chloratom bedeutet,

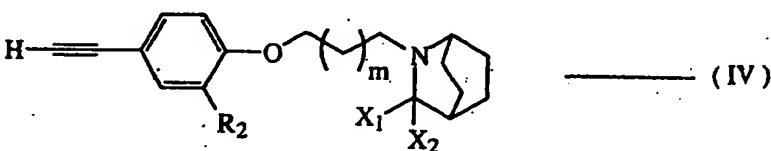
TMS eine Trimethylsilylgruppe bedeutet

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihrer Hydrochloridsalze



worin sowohl X₁ als auch X₂ die oben gegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihrer Hydrochloridsalze, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



worin

R₂, X₁, X₂ und m die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

R₁-X₄ (V)

worin

R₁ die gleiche Bedeutung wie oben gegeben besitzt,

X₄ ein Halogenatom oder eine Triflatgruppe bedeutet.

4. Inhibitor für die Squalensynthese, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihre Hydrochloridsalze.

5. Mittel zur Behandlung von Hypercholesterinämie, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, insbesondere ihre Hydrochloridsalze.